

УДК 618.176. – 053.6: 577.17

## ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ВТОРИЧНОЙ АМЕНОРЕЕЙ

<sup>1</sup>Ткаченко Г.И., <sup>2</sup>Начетова Т.А.

<sup>1</sup>Белгородский государственный национальный исследовательский университет (НИУ БелГУ), Белгород, e-mail: GTkachenko@bsu.edu.ru;

<sup>2</sup>ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН», Харьков, e-mail: doc67@list.ru

У 280 девочек-подростков с вторичной аменореей (ВА) проводилась оценка сомато-полового развития, возраста менархе, длительности задержки менструации, характера менструальной функции до возникновения вторичной аменореи, размеров матки и яичников по данным ультразвукового исследования органов малого таза, данных кольпоцитологического исследования. В сыворотке крови определяли содержание ЛГ, ФСГ, лептина, тестостерона, эстрадиола, пролактина, инсулина, сексстероидсвязывающего глобулина, инсулиноподобного фактора роста – 1, рассчитывали величину индекса свободного тестостерона и индекса свободного эстрадиола. Результаты проведения дискриминантного и факторного анализа свидетельствовали о возможности выделения трех клинических вариантов ВА. Показано, что одним из ведущих факторов возникновения ВА, которая началась сразу после менархе, является несостоятельность рецепторного аппарата матки. В формировании ВА, возникшей после других нарушений менструального цикла, важная роль принадлежит гиперандрогении. В основе возникновения ВА, развившейся после регулярного менструального цикла, как правило, лежит нарушение энергетического баланса организма.

**Ключевые слова:** девочки-подростки, вторичная аменорея, гормонально-метаболический статус

## THE PECULIARITIES OF HORMONAL-METABOLIC INDICES OF ADOLESCENT GIRLS WITH SECONDARY AMENORRHEA

<sup>1</sup>Tkachenko G.I., <sup>2</sup>Nachetova T.A.

<sup>1</sup>Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Professional Education «Belgorod State National Research University», Belgorod, e-mail: GTkachenko@bsu.edu.ru;

<sup>2</sup>SI «Institute of Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, e-mail: doc67@list.ru

280 adolescent girls with secondary amenorrhea (SA) were evaluated on the following: somatosexual development, menarche age, the period of menstruation delay, the characteristic of menstrual function before the secondary amenorrhea developed, uterus and ovaries dimensions as the ultrasonic examination of pelvic organs and colposcopy data show. The following was detected in the blood serum content: LH, FSH, leptin, testosterone, estradiol, prolactin, insulin, sex hormone-binding globulin, insulin-like growth factor-1; as well as the value of free testosterone index and free estradiol index were calculated. The results of conducted discriminative and factor analysis show the possibility to mark three clinical variants of SA. It is demonstrated that the incompetence of uterus receptor apparatus is one of the leading factors of development of SA that began immediately after menarche. Otherwise the leading role of hyperandrogenism is identified if SA was formed after other menstrual cycle disorders. The organism energy imbalance is generally the main reason why SA developed after a regular menstrual cycle.

**Keywords:** adolescent girls, secondary amenorrhea, hormonal-metabolic status

В структуре гинекологических заболеваний у девочек-подростков первое место занимают нарушения менструальной функции [1]. Наиболее прогностически неблагоприятным из них является вторичная аменорея, частота которой за последние двадцать лет увеличилась почти в два раза [8]. Для практикующего врача весьма важной является возможность предположить на основании клинических данных вероятный механизм возникновения заболевания для выбора оптимальной тактики обследования и лечения больной. В связи с этим разработка математических моделей для определения клинического варианта вторичной аменореи и ведущего гормонально-метаболического фактора в его патогенезе является актуальной.

**Целью настоящей работы** явилась разработка математических моделей для определения клинического варианта вторичной аменореи и ведущего гормонально-метаболического фактора в его возникновении.

### Материалы и методы исследования

Для реализации поставленной цели обследовано 280 девочек 13–17 лет с ВА. Проводилась оценка сомато-полового развития, в том числе определение индекса массы тела (ИМТ) по общепринятой методике, возраста менархе, длительности задержки менструации, характера менструальной функции до возникновения ВА. Всем пациенткам выполняли ультразвуковое исследование органов малого таза и кольпоцитологическое исследование [2, 4]. В сыворотке крови определяли иммуноферментным методом содержание ЛГ, ФСГ (реактивы «Алкорол» фирмы Био-Санкт-Петербург, Россия), лептина (реактивы фирмы

DRG Instruments GmbH, Германия), радиоиммунохимическим – тестостерона (Т), эстрадиола (Э<sub>2</sub>), пролактин (ПРЛ) инсулина (Ин), сексстероидсвязывающего глобулина (ССГ), инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) радиоиммунным методом (установка «Наркотест, реактивы реактиви «IMMUNOTECH», Чехия). Величину индекса свободного тестостерона (ИСТ) и индекса свободного эстрадиола (ИСЭ) рассчитывали по общепринятым методикам [5, 9].

Для подтверждения корректности выделения трех клинических вариантов ВА использовали дискриминантный анализ, для выделения ведущих факторов в механизмах их возникновения – факторный анализ [3]. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ «Statgraphics Centurion».

У всех законных представителей больных с ВА и подростков из ГС, а также у девочек, достигших 14-летнего возраста, получены информированные согласия на проведение исследования. Проведение исследования одобрено Комитетом по биоэтике института охраны здоровья детей и подростков НАМН, Харьков, Украина.

### Результаты исследования и их обсуждение

При анализе клинических признаков обращала на себя внимание их значительная неоднородность, в первую очередь различный характер менструальной функции до начала ВА – от отсутствия менструаций после менархе до регулярного менструального цикла в течение 1–3 лет. Для объективного распределения больных на различные клинические группы использовали

дискриминантный анализ. На основании его результатов было выделено 3 клинических варианта ВА: ВА, возникшая сразу после менархе или через 2–3 месяца после него (ВА I); ВА (ВА II), начавшаяся после других нарушений менструального цикла (нескольких эпизодов олигоменореи или после пубертатного маточного кровотечения) и ВА, наступившая после длительного регулярного менструального цикла (ВА III). В рамках разработанной математической модели производилось распределение объектов на 3 класса, описываемых двумя дискриминантными функциями (ДФ), при этом корректно выполнялось распределение более 75% больных. Статистические параметры этой модели представлены в табл. 1.

Различия в координатах центроидов отражены на рисунке.

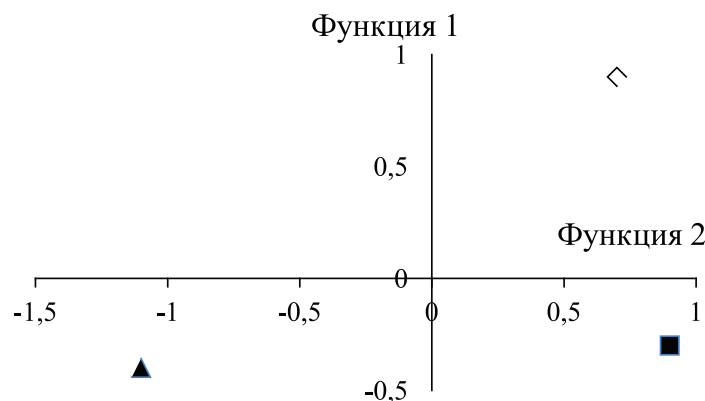
Значения классификационных функций для различных клинических вариантов ВА приведены в табл. 2.

Из данных, представленных в табл. 2, следует, что наибольшие межгрупповые различия, по данным коэффициентов классификационных функций, имели такие признаки, как возраст менархе, менструальный возраст, длительность ВА, наличие гирсутизма и тип кольпоцитологического мазка.

Таблица 1

Статистическая характеристика модели классификации объектов

Дискриминантная функция	Информативность, %	Каноническая корреляция	Критерий $\chi^2$	Статистическая значимость, P
ДФ1	85,03	0,69963	224,4687	0,0000
ДФ2	14,97	0,38001	42,2661	0,0001



Координаты центроидов в группах с различными клиническими вариантами ВА:  
 ◇ – центроид в группе (ВА I); ■ – центроид в группе (ВА II); ▲ – центроид в группе (ВА III)

Таблица 2  
Стандартизированные коэффициенты классификационных функций

Клинические признаки (X)	ВА I	ВА II	ВА III
Возраст больной (года)	8,21	8,66	8,23
Менархе	9,17	10,25	10,64
Менструальный возраст	3,15	6,88	6,32
Продолжительность ВА	3,53	2,10	3,15
Масса тела	1,04	1,34	0,85
Акне	-0,77	-1,14	-1,28
Гирсутизм	-0,38	0,28	-0,22
Балл развития вторичных половых признаков	9,69	10,43	10,17
Гипоэстрогения	2,11	1,20	1,14
Несоответствие размеров матки степени эстрогенной насыщенности организма	3,22	3,76	4,33
Гипоплазия матки (по данным УЗИ)	1,98	2,70	1,69
Наличие М-эхо ( по данным УЗИ)	2,15	2,07	2,46
Структура яичников (по данным УЗИ)	4,13	3,66	4,39
Константа	-40,13	-47,23	-45,87

В факторной модели для ВА I, в фактор I, включающий в себя 24,9% общей дисперсии, вошли свободные фракции эстрадиола и тестостерона. Следует отметить, что факторная загрузка (ФН) для ИСЭ (ФН 0,86) превышала факторную нагрузку для ИСТ (ФН 0,80), что говорит о более высокой корреляции ИСЭ с фактором I. С учетом полученных нами ранее данных о высокой частоте нормоэстрогемии и наличии гипоплазии матки у большинства больных, можно предположить, что фактор I дополнительно отображает влияние нарушений рецепторов эстрадиола на возникновение заболевания [6, 7].

В фактор II, включающий в себя 19,5% общей дисперсии, вошли IФР-1 (с расположением на отрицательном полюсе фактора (ФН -0,90)) и лептин (с расположением на положительном полюсе фактора (ФН 0,73)). Полученные данные совпадают с литературными данными о наличии обратной связи между IФР-1 и лептином [10]. Фактор II можно рассматривать как характеризующий энергообеспечение ростовых процессов в организме.

Фактор III, включающий в себя 16,6% общей дисперсии, отображает вклад нарушений гонадотропной функции гипофиза, так как в его состав вошли ЛГ (ФН 0,84) и ФСГ (ФН 0,47) со значимыми факторными нагрузками.

Факторная модель для ВА II включала в себя 3 фактора. Фактор I охватывал 39,9% общей дисперсии. Учитывая высокую факторную нагрузку для ИСТ (ФН 0,87) и инсу-

лина (ФН 0,78) и значительно меньшую для ИСЭ (ФН 0,73), можно говорить о ведущей роли гиперандрогении в формировании этого клинического варианта ВА, что сочетается с высокой распространенностью гирсутного синдрома у этих больных [6]. Наличие лептина в составе фактора I (ФН 0,85) подтверждает данные о влиянии данного гормона на стероидогенез.

В фактор II, включающий в себя 17,6% общей дисперсии, вошли пролактин (ФН 0,71) и тестостерон (ФН 0,80). Данный фактор подчеркивает значимость андрогенов в развитии ВА II и может отражать возможное влияние пролактина на их синтез.

В фактор III, включающий в себя 11,8% общей дисперсии, вошли IФР-1 (ФН 0,89), ЛГ (ФН 0,62) и ФСГ (ФН 0,62), что характеризует его как отображающий нарушения гонадотропной функции и влияние на нее уровня IФР-1.

В модели, построенной для ВА III, в фактор I, включающий в себя 42,9% общей дисперсии, вошли IФР-1 (ФН 0,88) и лептин (ФН 0,88), потому можно говорить о том, что он отражает состояние энергетического метаболизма. Ведущая роль данного фактора может быть обусловлена тем, что 90% девочек-подростков с данным клиническим вариантом ВА ограничивали себя в еде, что нередко сочеталось с активными занятиями спортом [6].

Фактор II, включающий в себя 21,9% общей дисперсии, указывал на важную роль не только гонадотропной, но и пролактинообразующей функции гипофиза (ПРЛ,

ФН 0,89). Расположение на разных полюсах фактора ЛГ (ФН -0,81) и ФСГ (ФН 0,73) отражает вклад дисгонадотропинемии в генезе заболевания у данного контингента больных.

В фактор III, охватывающий 17,3% общей дисперсии и отражающий нарушение стероидогенеза, вошли ИСЭ (ФН 0,95) и ИСТ (ФН 0,36).

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о возможности выделения трех клинических вариантов вторичной аменореи. При этом одним из ведущих факторов возникновения вторичной аменореи, которая началась сразу после менархе, является несостоятельность рецепторного аппарата матки. В формировании вторичной аменореи, возникшей после других нарушений менструального цикла, важная роль принадлежит гиперандрогении. В основе возникновения вторичной аменореи, развившейся после длительного периода менструального цикла, как правило, лежит нарушение энергетического баланса организма.

#### Список литературы

1. Гладкова О.В. Нарушения менструальной функции при заболеваниях щитовидной железы у девочек-подростков и их терапия: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М, 2010. – С. 19.
2. Кулаков В.И. Ультразвуковая диагностика в гинекологии детского и подросткового возраста / В.И. Кулаков, М.Н. Кузнецова, Н.С. Мартыш. – Нижний Новгород: НГМА, 1997. – С. 92–98.
3. Плавинский С.Л. Биостатистика: планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS. – СПб.: МАПО, 2005. – С. 559.
4. Полонская Н.Ю. Профилактические осмотры и патологический скрининг шейки матки: учеб. пособие / Н.Ю. Полонская, И.В. Юрасова, О.В. Егорова. – М.: Академия, 2008. – 80 с.
5. Ferriman-Gallwey scores, serum androgen and multerian inhibiting substance levels in hirstute adolescent girls / S.P. Hertweck [et al.] // J. Pediatr Adolesc Gynecol. – 2012. – Vol. 25, № 5. – P. 300–304.
6. Levenets S., Chastota klinicheskikh priznakov patolohicheskoho techeniia pubertata u devochek s vtorichnoi amenoreei / S. Levenets, T. Nachetova // Aktualni problem akusherstva i hinekolohii, klinichnoi imunolohii ta medicnoi hetetiki: zb.nauk.prats. – Luhansk, 2012. – Vip. 23. – S. 163–170.
7. Osoblivosti vmistu sirovatci etstradiolu u divchatpidlitkiv z vtorinnoi amenoreei / T. Nachetova, D. Kashkald, ta in // Ukraïnskii radiologichnii zhurnal. – 2012. – T. XX, № 3. – P. 322–324.
8. Poshirenist rozladiv funkcii statevoi sistemi sered suchasnih divchatok ta divchatpidlitkiv ta chinniki riziku yih viniknennia / S. Levenets ta in // Pediatriia, akusherstvo ta hinekolohiia. – 2010. – № 6. – P. 94–96.
9. Serum sclerostin levels negatively correlate with parathyroid hormone levels and free estrogen index in postmenopausal women / F.S. Mirza et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – № 95(4). – P. 1991–1997.
10. Suter K.J. Circulating concentrations of nocturnal leptin, growth hormone, and insulin-like growth factor-I increase before the onset of puberty in agonadal male monkeys: potential signals for the initiation of puberty / K.J. Suter, C.R. Pohl, M.E. Wilson // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol 85, № 2. – P. 808–814.